

BEST AVAILABLE COPY

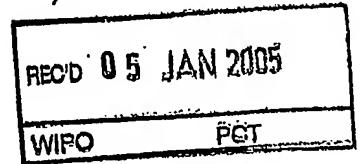


REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

28/12/2004 00:00:00

28 DEC 2004 (28-12-2004)

HR 04/00050



SVJEDODŽBA O PRAVU PRVENSTVA PRIORITY CERTIFICATE

Državnom zavodu za intelektualno vlasništvo podnesena je prijava patenta s podacima kako slijedi:
The State Intellectual Property Office received the patent application containing the following indications:

(71) Ime(na) podnositelja prijave ili tvrtka i sjedište: / Name(s) of applicants:

Pliva-Istraživački institut d.o.o.
Prilaz Baruna Filipovića 29
10000 Zagreb, HR

(22) Datum podnošenja prijave patenta: / Date(s) of filing of the application(s): 21.11.2003.

(21) Broj prijave patenta: / Number(s) assigned to the application: P20030953A

(54) Naziv izuma: / Title of the invention:

PRIPRAVA 1-AZA-2-OKSA-DIBENZO[e,h]AZULENA I NJIHOVA UPOTREBA ZA
PROIZVODNju FARMACEUTSKIH PRIPRAVAKA ZA TRETIRANJE I PREVENCIJU
BOLESTI I POREMEĆAJA SREDIŠnjEG ŽIVČANOG SUSTAVA

Ovime se potvrđuje da su navedeni podaci kao i prilog istovjetni s izvornikom.
This is to certify that the enclosed data are identical to the original.



miss. Željko Topic, dipl. oec.

Ulica grada Zagreba 78a, 10000 Zagreb, Hrvatska/Croatia
Klas. broj: 04/00050
Ur. broj: 04/00050
Datum: 28.12.2004.

Klas. broj: 04/00050
Ur. broj: 04/00050

REPUBLIC OF CROATIA
STATE INTELLECTUAL PROPERTY OFFICE

Ulica grada Zagreba 78a, 10000 Zagreb, Hrvatska/Croatia; Tel.: (+385 1) 6106-100 (Ravnatelj/Director), 6106-418 (Prijamni ured/Receiving Office), 6112-035 (InfoPat),
6106-111, 6106-105 (Osoblje/Staff) Fax: (+385 1) 6112-017; E-pošta/E-mail: ipo.croatia@patent.tel.hr

PRIORITY
DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

**PRIPRAVA 1-AZA-2-OKSA-DIBENZO[*e,h*]AZULENA I NJIHOVA UPOTREBA ZA PROIZVODNju
FARMACEUTSKIH PRIPRAVAKA ZA TRETIRANJE I PREVENCiju BOLESTI I POREMEĆAJA
SREDIŠnjEG ŽIVČANOG SUSTAVA**

5 OPIS IZUMA

Ovaj izum odnosi se na spojeve iz skupine 1-aza-2-oksa-dibenzo[*e,h*]azulena, njihove farmakološki prihvatljive soli i solvate, postupke i međuproducute za njihovu pripravu te njihovu upotrebu za proizvodnju farmaceutskog pripravka za tretiranje i prevenciju bolesti, oštećenja i poremećaja središnjeg živčanog sustava (CNS od engl. central nervous system) nastalih uslijed poremećaja neurokemijske ravnoteže biogenih amina.

Stanje na području tehnike

Nepravilnosti u ravnotežnom stanju (engl. steady state) biogenih amina (serotonin, norepinefrina, dopamina) te drugih 15 neurotransmitera i njihovih receptora u CNS-u mogu biti uzrok različitih mentalnih bolesti, oštećenja i poremećaja (npr. depresija, šizofrenija, manično ponašanje i sl.). Patološke promijene u CNS-u koje su uzrokovane poremećajima koncentracije neurotransmitera mogu nastati zbog neuravnotežene (prevelike ili premale) sinteze, nepravilnosti u uskladištanju, oslobađanju, metaboliziranju ili reapsorpciji određenog neurotransmitera.

20 Rezultati istraživanja koja su bila usmjerena na razumijevanje patogeneze mentalnih poremećaja ukazali su da poremećaj ravnoteže serotoninima ima važnu ulogu u različitim bolestima. Hipoteza «deficijencije monoamina» (engl. monoamine-deficiency hypothesis) jedno je od prvih objašnjenja u kojem su simptomi depresije povezani s redukcijom 25 u neurotransmisiji monoamina, posebno serotoninima (5-HT) i noradrenalina, a što je potvrđeno i neurokemijskim testovima kao i uspješnim tretmanom oboljelih sa supstancijama koje povećavaju monoaminergičku neurotransmisiju (*Expert Opin. Investig. Drugs* 2003, 12, 531-543). Uz serotonergički i noradrenergički, vrlo važnu ulogu u poremećajima funkcije CNS-a igra i dopaminergički sustav. Razumijevanje točne uloge i međuodnosa ovih 30 neurotransmiterskih sustava otežava brojnost subtipova receptora i njihova farmakološka kompleksnost. Uočeno je, na primjer, da dopaminergičku neurotransmisiju reguliraju 5-HT_{2A} receptori (L.G. Spampinato, *J. Neurochem.* 2000, 74, 693-701) te stoga 5-HT_{2A} receptori mogu biti i ciljni receptori u tretiranju bolesti i poremećaja u čijoj patologiji važnu ulogu ima poremećaj funkcije dopaminergičkog sustava (psihoze i različite ovisnosti).

35 U tretmanu patoloških poremećaja CNS-a najčešće se koriste farmakološki pripravci, a među njima značajno mjesto kao najčešće primjenjivani lijekovi u terapiji mentalnih poremećaja zauzimaju supstancije koje su po svojoj strukturi policiklički spojevi (benzodiazepini, triciklički i tetraciklički antidepresivi, inhibitori monoaminoksidaze (MAO inhibitori), selektivni inhibitori reapsorbkcije serotoninita itd.).

40 Novo područje u farmakoterapiji otvoreno je uvođenjem novog tetracikličkog antidepresiva mianserina (Claghorn, J.; Lesem, M.D. *Prog. Drug Res.* 1996, 46, 243-262; Sperling, W.; Demling, J. *Drugs Today* 1997, 33, 95-102). U literaturi su opisani brojni tetraciklički derivati koji pokazuju farmakološki učinak u tretmanu poremećaja neurokemijske ravnoteže u CNS-u. U WO patentnim prijavama br. 99/19317, 97/38991 te US 6,511,976 opisana je priprava tetracikličkih derivata koji sadrže tetrahidrofuranski prsten te njihova primjena kao supstancija s antipsihotičnim, kardiovaskularnim i gastrokinetičkim djelovanjem. Patentna prijava US 4,145,434 opisuje pripravu dibenzo(ciklohepta-, oksepino-, tiepino-)pirolidinskih i dibenzopiroolidinoazepinskih derivata te njihovu primjenu kao supstancija sa potencijalnim CNS djelovanjem. Priprava i antidepresivni učinak nekih 1,2-diaza-dibenzooazepina opisana je u EP 45 0063525. Također je opisana priprava i potencijalno anksiolitičko djelovanje nekih tetracikličkih izooksazolidinskih derivata (*Drugs Fut.* 2002, 27, Suppl. A: C41; *Drugs Fut.* 2002, 27, Suppl.A: P182, WO 96/14320, WO 96/14321). Uvođenje piperidinskog prstena u tetracikličku strukturu koja sadrži oksepinski prsten rezultira nastanjem molekule Org-4428 koja pokazuje antidepresivni učinak (Sperling, W.; Demling, J. *Drugs Today* 1997, 33, 95-102). Molekula Org-5222 sadrži pirolidinski prsten kondenziran na oksepinsku jezgru te je opisana kao potencijalni anksiolitik i antipsihotik (Sperling, W.; Demling, J. *Drugs Today* 1997, 33, 95-102). Poznati su također i neki derivati 1,3-diaza-50 dibenzo[*e,h*]azulena i njihove soli kao nova klasa spojeva s protuupalnim učinkom (US 3,711,489, US 4,198,421 i CA 967,573).

55 Derivati 1-tia-dibenzo[*e,h*]azulena s aminoalkiloksi supstituentima na tiofenskom prstenu koji pokazuju protuupalno djelovanje opisani su u patentnoj prijavi WO 01/87890.

Iz reda 1-tia-dibenzoazulena u literaturi su opisani derivati koji su na položaju 2 supstituirani metilom, metil-ketonom, nitro grupom ili derivatima karboksilne skupine (Cagniant PG, C. R. Hebd. Sceances Acad. Sci., 1976, 283:683-686) te derivati 1-tia-dibenzoazulena koji u položaju 2 imaju aminoalkiloksi supstituente (WO Pat. prijava Br. 01/87890) i njihovo protuupalno djelovanje.

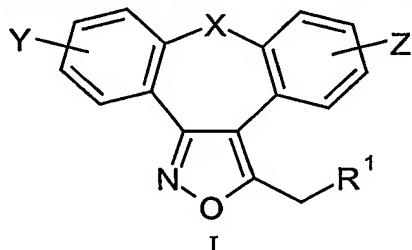
Također su poznati 2-supstituirani dibenzoazuleni tetrahidro pirazolskog reda sa supstituentima kao što su: acil alkiloksikarbonil, fenil ili supstituirani fenili (Gansser C. et al., Ann. Pharm. 1984, 41:465-471; ili Olivera R. et al., Tetrahedron Letters, 2000, 41:4353-4356 4357-4360). Nadalje, poznati su primjeri dibenzoazepina pirazolskog i izooksazolskog reda koji su supstituirani alkilom (Kawashiha K Takeda Kenkyusho Ho 1978, 37:6-11, Fishou d et al., Tetrahedron 1984, 40:5121-5133), fenilom ili supstituiranim fenilom (FR Pat. Br. 2,504,140, EP 0063525).

Iznenadujuće se pokazalo da su spojevi iz klase 1-aza-2-oksa-dibenzo[e,h]azulena supstituiranih aminoalkileterskim lancem učinkoviti u tretiranju bolesti i poremećaja CNS-a. Spojevi iz ovog izuma, za razliku od već poznatih tetracikličkih spojeva s učinkom na CNS, sastoje se od nezasićenog tetracikličkog sustava jer kao četvrti prsten sadrže izooksazolni prsten, dok literaturno opisani tetraciklički spojevi s djelovanjem na CNS u svojoj strukturi sadrže barem jedan zasićeni prsten.

Prema našim saznanjima do sada u stanju tehnike nije opisana niti sugerirana upotreba 1-aza-2-oksa-dibenzo[e,h]azulena, njihovih farmaceutski prihvatljivih soli i solvata za proizvodnju farmaceutskog pripravka za tretiranje i prevenciju bolesti, oštećenja i poremećaja središnjeg živčanog sustava nastalih uslijed poremećaja neurokemijske ravnoteže.

Rješenje tehničkog problema

Ovaj izum odnosi se na pripravu i upotrebu spojeva iz klase 1-aza-2-oksa-dibenzo[e,h]azulena opće formule I:

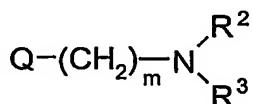


gdje

X ima značenje CH₂, ili heteroatoma kao O, S, S(=O), S(=O)₂, ili NR^a gdje je R^a vodik ili zaštitna skupina kao što je C₁-C₃ alkil, C₁-C₃ alkanoil, C₁-C₇ alkiloksikarbonil, C₇-C₁₀ arilalkiloksikarbonil, C₆-C₁₀ aroil, C₇-C₁₀ arilalkil, C₃-C₇ alkilsilikil, C₅-C₁₀ alkilsilikilalkiloksikarbonil;

Y i Z neovisno jedan o drugom označavaju jedan ili više istovjetnih ili različitih supstituenata vezanih na bilo koji raspoloživi ugljikov atom, a koji mogu biti halogen, C₁-C₄-alkil, C₂-C₄-alkenil, C₂-C₄-alkinil, halo-C₁-C₄-alkil, hidroksi, C₁-C₄-alkoksi, trifluorometoksi, C₁-C₄-alkanoil, amino, amino-C₁-C₄-alkil, C₁-C₄-alkilamino, N-(C₁-C₄-alkil)amino, N,N-di(C₁-C₄-alkil)amino, tiol, C₁-C₄-alkiltio, sulfonil, C₁-C₄-alkilsulfonil, sulfinil, C₁-C₄-alkilsulfinitil, karboksi, C₁-C₄-alkoksikarbonil, cijano, nitro;

R¹ može biti vodik, halogen, po potrebi supstituiran C₁-C₇-alkil ili C₂-C₇-alkenil, C₂-C₇-alkinil, po potrebi supstituiran aril ili heteroaril te heterocikl, hidroksi, hidroksi-C₂-C₇-alkenil, hidroksi-C₂-C₇-alkinil, C₁-C₇-alkoksi, tiol, tio-C₂-C₇-alkenil, tio-C₂-C₇-alkinil, C₁-C₇-alkiltio, amino, N-(C₁-C₇-alkil)amino, N,N-di(C₁-C₇-alkil)amino, C₁-C₇-alkilamino, amino-C₂-C₇-alkenil, amino-C₂-C₇-alkinil, amino-C₁-C₇-alkoksi, C₁-C₇-alkanoil, aroil, okso-C₁-C₇-alkil, C₁-C₇-alkanoiloksi, karboksi, po potrebi supstituiran (C₁-C₇-alkiloksikarbonil ili ariloksikarbonil), karbamoil, N-(C₁-C₇-alkil)karbamoil, N,N-di(C₁-C₇-alkil)karbamoil, cijano, cijano-C₁-C₇-alkil, sulfonil, C₁-C₇-alkilsulfonil, sulfinil, C₁-C₇-alkilsulfinitil, nitro, ili supstituent prikazan formulom II:



II

gdje

R² i R³ istovremeno ili neovisno jedan o drugom mogu biti vodik, C₁-C₄-alkil, aril ili zajedno s N imaju značenje po potrebi supstituiranog heterocikla ili heteroarila;

m ima značenje cijelog broja od 1 do 3, a

Q ima značenje kisika, sumpora ili dušika;

njihovih farmaceutski prihvatljivih soli i solvata za proizvodnju farmaceutskih pripravaka za tretiranje i prevenciju bolesti, oštećenja i poremećaja središnjeg živčanog sustava uzrokovanih poremećajem neurokemijske ravnoteže biogenih amina.

Izraz "halo", "hal" ili "halogen" odnosi se na atom halogena, koji može biti: fluor, klor, brom ili jod.

Izraz "alkil" odnosi se na alkilne skupine koje imaju značenje alkana iz kojih su izvedeni radikali koji mogu biti ravnolančani, razgranati ili ciklički ili pak kombinacija ravnolančanih i cikličkih te razgranatih i cikličkih. Preferirani ravnolančani ili razgranati alkili su npr. metil, etil, propil, *iso*-propil, butil, *sec*-butil i *tert*-butil. Preferirani ciklički alkili su npr. ciklopentil ili cikloheksil.

Izraz "haloalkil" odnosi se na alkilne skupine koje moraju biti supstituirane s najmanje jednim atomom halogena. Najčešći haloalkili su npr. klormetil, diklormetil, trifluormetil ili 1,2-diklorpropil.

Izraz "alkenil" odnosi se na alkenilne skupine koje imaju značenje ugljikovodičnih radikala koji mogu biti ravnolančani, razgranati ili ciklički ili su pak kombinacija ravnolančanih i cikličkih ili razgranatih i cikličkih, a imaju najmanje jednu ugljik-ugljik dvostruku vezu. Najčešći alkenili su etenil, propenil, butenil ili cikloheksenil.

Izraz "alkinil" odnosi se na alkinilne skupine koje imaju značenje ugljikovodičnih radikala koji su ravnolančani ili razgranati i sadrže najmanje jednu, a najviše dvije trostrukе ugljik-ugljik veze. Najčešći alkinili su npr. etinil, propinil ili butinil.

Izraz "alkoksi" odnosi se na ravnolančane ili razgranate lance alkoksi skupine. Primjeri takvih skupina su metoksi, propoksi, prop-2-oksi, butoksi, but-2-oksi ili metilprop-2-oksi.

Izraz "aril" odnosi se na skupine koje imaju značenje aromatskog prstena npr. fenil, kao i na kondenzirane aromatske prstenove. Aril sadrži jedan prsten s najmanje 6 ugljikovih atoma ili dva prstena s ukupno 10 ugljikovih atoma te s naizmjeničnim dvostrukim (rezonantnim) vezama između ugljikovih atoma. Najčešće korišteni arili su npr. fenil ili naftil. Općenito, arilne skupine mogu biti vezane na ostatak molekule bilo kojim raspoloživim ugljikovim atomom direktnom vezom ili preko C₁-C₄-alkilenske skupine kao npr. metilen ili etilen.

Izraz "heteroaryl" odnosi se na skupine koje imaju značenje aromatskih i djelomično aromatskih skupina monocikličkog ili bicikličkog prstena s 4 do 12 atoma od kojih je najmanje jedan heteroatom kao što su O, S ili N, pri čemu je raspoloživ dušikov ili ugljikov atom mjesto vezanja skupine za ostatak molekule bilo direktnom vezom ili preko ranije definirane C₁-C₄-alkilenske skupine. Primjeri ovog tipa su tiofenil, pirolil, imidazolil, piridinil, oksazolil, tiazolil, pirazolil, tetrazolil, pirimidinil, pirazinil, kinolinil ili triazinil.

Izraz "heterocikl" odnosi se na peteročlane ili šesteročlane potpuno zasićene ili djelomično nezasićene heterocikličke skupine koje sadrže najmanje jedan heteroatom kao što su O, S ili N pri čemu je raspoloživ dušikov ili ugljikov atom mjesto vezanja skupine za ostatak molekule bilo direktnom vezom ili preko ranije definirane C₁-C₄-alkilenske skupine. Najčešći primjeri su morfolinil, piperidil, piperazinil, pirolidinil, pirazinil ili imidazolil.

Izraz "alkanoil" skupina odnosi se na ravnolančane lance acil skupine kao što su npr. formil, acetil ili propanoil.

Izraz "aroil" skupina odnosi se na aromatske acil skupine kao što je npr. benzoil.

Izraz "po potrebi supstituirani" alkil odnosi se na alkilne skupine koje mogu biti po potrebi dodatno supstituirane s jednim, dva, tri ili više supstituenata. Takvi supstituenti mogu biti atom halogena (prvenstveno fluor ili klor), hidroksi, C₁-C₄-alkoksi (prvenstveno metoksi ili etoksi), tiol, C₁-C₄-alkiltio (prvenstveno metiltio ili etiltio), amino, N-(C₁-C₄)alkilamino (prvenstveno N-metilamino ili N-etylarnino), N,N-di(C₁-C₄-alkil)amino (prvenstveno dimetilamino ili dietilamino), sulfonil, C₁-C₄-alkilsulfonil (prvenstveno metilsulfonil ili etilsulfonil), sulfinil, C₁-C₄-alkilsulfinil (prvenstveno metilsulfinil).

Izraz "po potrebi supstituirani" alkenil odnosi se na alkenilne skupine po potrebi dodatno supstituirane s jednim, dva ili tri atoma halogena. Takvi supstituenti mogu npr. biti 2-kloretenil, 1,2-dikloretenil ili 2-brom-propen-1-il.

Izraz "po potrebi supstituirani" aril, heteroaryl ili heterocikl odnosi se na arilne, heteroarilne i heterocikličke skupine koje mogu biti po potrebi dodatno supstituirane s jednim ili dva supstituenta. Supstituenti mogu biti halogen (prvenstveno klor ili fluor), C₁-C₄-alkil (prvenstveno metil, etil ili izopropil), cijano, nitro, hidroksi, C₁-C₄-alkoksi (prvenstveno metoksi ili etoksi), tiol, C₁-C₄-alkiltio (prvenstveno metiltio ili etiltio), amino, N-(C₁-C₄)alkilamino (prvenstveno N-metilamino ili N-etylarnino), N,N-di(C₁-C₄-alkil)amino (prvenstveno N,N-dimetilamino ili N,N-dietilamino), sulfonil, C₁-C₄-alkilsulfonil (prvenstveno metilsulfonil ili etilsulfonil), sulfinil, C₁-C₄-alkilsulfinil (prvenstveno metilsulfinil).

Kada X ima značenje NR^a, a R^a značenje zaštitne skupine, onda se R^a odnosi na skupine kao što su alkil (prvenstveno metil ili etil), alkanoil (prvenstveno acetil), alkoksikarbonil (prvenstveno metoksikarbonil ili *tert*-butoksikarbonil),

arilmetoksikarbonil (prvenstveno benzilosikarbonil), aroil (prvenstveno benzoil), arilalkil (prvenstveno benzil), alkilsilil (prvenstveno trimetilsilil) ili alkilsililalkoksialkil (prvenstveno trimetilsililetoksimetil).

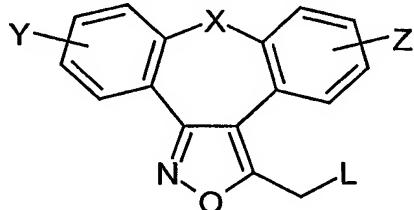
Kada R^2 i R^3 zajedno s N imaju značenje heteroarila ili heterocikla to znači da takvi heteroarili ili heterocikli imaju barem jedan ugljikov atom zamijenjen atomom dušika preko kojeg su skupine povezane s ostatkom molekule. Primjeri takvih skupina su morfolin-4-il, piperidin-1-il, pirolidin-1-il, imidazol-1-il ili piperazin-1-il.

Izraz "farmaceutski prikladne soli" odnosi se na soli spojeva formule I, a uključuju npr. soli s C₁-C₄-alkihalogenidima (prvenstveno metilbromidom, metilkloridom) (kvaterne amonijeve soli), anorganskim kiselinama (klorovodična, bromovodična, fosforna, metafosforna, dušična ili sumporna) ili organskim kiselinama (vinska, octena, limunska, maleinska, mliječna, fumaratna, benzojeva, sukcinatna, metansulfonska ili p-toluensulfonska).

Ovaj izum odnosi se također na moguće tautomerne forme pojedinih spojeva formule I.

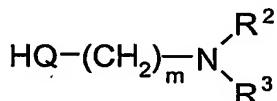
Daljnji predmet ovog izuma se odnosi na pripravu spojeva formule I prema slijedećim postupcima:

a) kondenzacija spoja Ia:



Ia

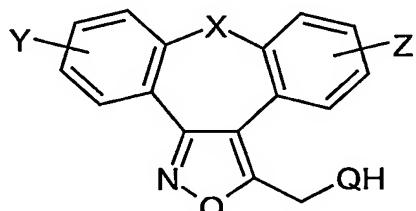
gdje X, Y i Z imaju ranije navedeno značenje, L značenje odlazeće skupine, s po volji odabranim alkoholom, tioalkoholom ili aminom ili sa spojem formule IIa,



IIa

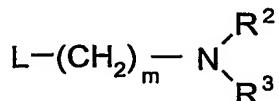
gdje svi radikalni i simboli imaju ranije navedeno značenje;

b) kondenzacija spoja formule Ib:



Ib

gdje svi simboli imaju ranije navedeno značenje sa spojem formule IIb



IIb

gdje radikalni R^2 i R^3 i simbol m imaju ranije navedeno značenje, a simbol L značenje dobre odlazeće skupine.

Metode priprave:

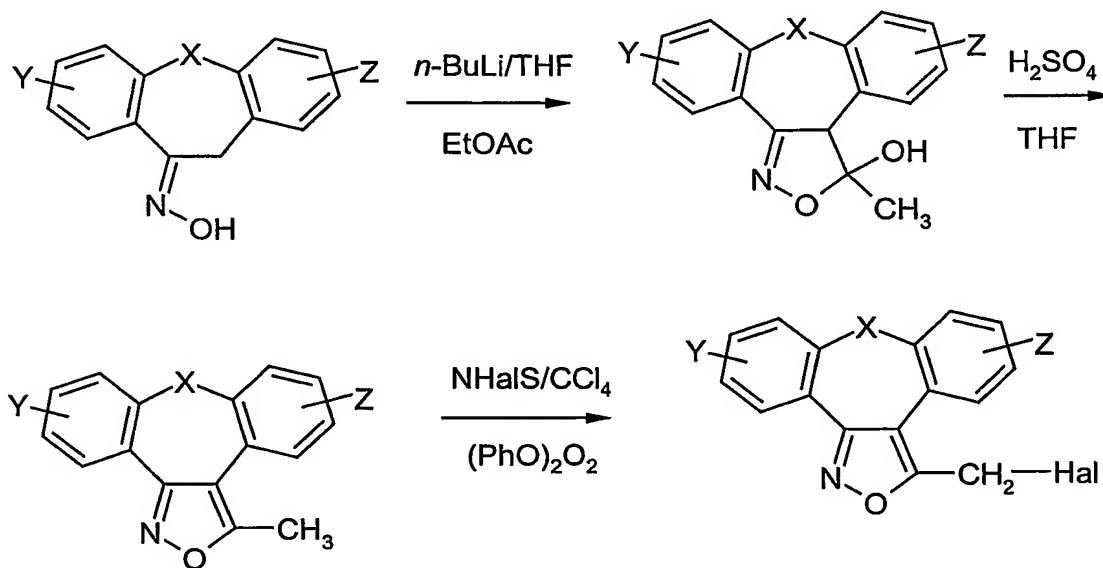
a) Spojevi formule I prema ovom postupku pripravljaju se reakcijom spojeva formule Ia, gdje L ima značenje odlazeće skupine, i po volji izabranih alkohola, tioalkohola ili amina ili sa spojevima formule IIa, gdje Q ima značenje kisika,

dušika ili sumpora. Najpogodnije reakcije kondenzacije se provode prema metodama koje su opisane za pripravu analognih spojeva (Menozzi G et al., *J. Heterocyclic Chem.*, 1997, 34:963-968 ili WO Pat prijava Br. 01/87890). Reakcije se provode pri temperaturi od 20 °C do 100 °C, u trajanju 1-24 sati, u dvofaznom sustavu (najbolje 50 %-tnom NaOH/toluen) ponekad i u prisutnosti phase-transfer katalizatora (najbolje benzil-trietil-amonij-klorid, benzil-trietil-amonij-bromid, cetil-trimetil-bromid). Nastali produkti se nakon obrade reakcijske smjese izoliraju prekristalizacijom ili kromatografijom na stupcu silikagela.

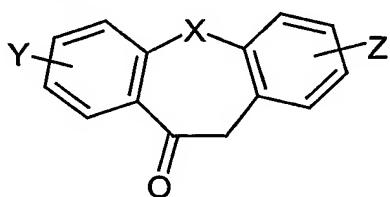
Polazni spojevi formule Ia (najčešće halogenidi) mogu se dobiti slijedom reakcija prikazanih na Shemi I, prema postupcima opisanim na analognim spojevima (Talley J.J. et al., *J. Med. Chem.*, 2000, 43:775-777).

10

Shema I



Hidrosilamini potrebni za gornji slijed reakcija su literaturno poznati spojevi ili su dobiveni djelovanjem $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ na ketone:



15

u prisutnosti NaOAc u alkoholno-vodenom mediju.

Polazni alkoholi, tioalkoholi ili spojevi formule IIa su komercijalne supstancije ili su priređeni prema metodama koje su opisane za pripravu analognih spojeva.

20

b) Spojevi formule I prema ovom postupku mogu se pripraviti kondenzacijom spojeva formule Ib, s po volji izabranim halogenidima ili sa spojeva formule IIb, gdje L ima značenje odazeće skupine. Reakcije kondenzacije su literaturno opisane reakcije nukleofilne supstitucije na zasićenom ugljikovom atomu, a provode se analogno kao što je opisano u Metodi a).

25

Polazni spojevi, alkoholi formule Ib, mogu se prirediti literaturno opisanim reakcijama vode, amonijaka ili sumporovodika na halogenide formule Ia. Polazni po volji izabrani halogenidi ili spojevi formule IIb su od ranije poznati ili su priređeni prema metodama koje su opisane za pripravu analognih spojeva.

30

Osim gore spomenutih reakcija, spojevi formule I mogu se pripraviti transformacijom drugih ranije priređenih spojeva formule I te se podrazumjeva da ovaj izum obuhvaća i takve spojeve i postupke. Primjer takvih promjena je reakcija aldehidne skupine s odabranim fosfornim ilidima, pri čemu dolazi do produženja lanca i formiranja alkenilnog supstituenta s karbonilnom ili esterskom skupinom kao što je to opisano u HR Pat. prijava br. 20000310. Ove reakcije

provode se u otapalima kao što su npr. benzen, toluen ili heksan pri povišenoj temperaturi (najčešće pri temperaturi vrenja otapala).

Daljnji općeniti primjer transformacije je formiliranje spojeva formule I postupcima kao npr. Vilsmeir-ovom acilacijom ili reakcijom *n*-BuLi i dimetilformamida. Reakcijski uvjeti ovih postupaka literaturno su poznati.

Hidrolizom spojeva formule I koji posjeduju nitrilnu, amidnu ili estersku skupinu moguće je pripraviti spojeve s karboksilnom skupinom, koji su pogodni intermedijeri za pripravu drugih spojeva s novim funkcionalnim skupinama kao što su npr. esteri, amidi, halogenidi, anhidridi, alkoholi ili amini.

Daljnja mogućnost promjene supstituenata u spojevima formule I su reakcije oksidacije ili redukcije. Najčešće korištena oksidacijska sredstava su peroksi (vodikov peroksid, *m*-klorperbenzojeva kiselina ili benzoilperoksid) ili permanganatni, kromatni ili perkloratni ion. Tako npr. oksidacijom alkoholne skupine piridinil-dikromatom ili piridinil-klorokromatom nastaje aldehidna skupina, koju je dalnjom oksidacijom moguće prevesti u karboksilnu skupinu.

Selektivnom oksidacijom alkiltio skupine moguće je pripraviti alkilsulfonilne ili alkilsulfonilne skupine.

Redukcija spojeva s nitro skupinom omogućava pripravu amino spojeva. Reakcija se odvija kod uobičajenih uvjeta katalitičke hidrogenacije ili elektrokemijskim načinom. Katalitičkom hidrogenacijom uz paladij na ugljenu moguće je alkenilne supstituente prevesti u alkilne ili nitrilnu skupinu u aminoalkil.

Različiti supstituenti aromatskog sustava u spojevima formule I mogu se dobiti standardnim reakcijama supstitucije ili uobičajenim promjenama pojedinih funkcionalnih skupina. Primjeri takvih reakcija su aromatske supstitucije, alkilacija, halogeniranje, hidroksiliranje kao i oksidacija ili redukcija supstituenata. Reagensi i reakcijski uvjeti su literaturno poznati. Tako se npr. aromatskom supstitucijom uvodi nitro skupina u prisutnosti koncentrirane dušične i sumporne kiseline. Korištenjem acilhalogenida ili alkilhalogenida moguće je uvođenje acilne skupine ili alkilne skupine. Reakcija se odvija uz prisutnost Lewis-ovih kiselina kao npr. aluminij ili željezo triklorid u uvjetima Friedel-Crafts reakcije. Redukcijom nitro skupine dobiva se amino skupina koja se reakcijom diazotiranja prevodi u dobru izlaznu skupinu koja može biti zamjenjena jednom od sljedećih skupina: H, CN, OH, Hal.

Da bi se spriječilo nepoželjno sudjelovanje u kemijskim reakcijama često je potrebno zaštiti određene skupine kao što su npr. hidroksi, amino, tio ili karboksi. U tu svrhu može se koristiti velik broj zaštitnih skupina [Green TW, Wuts PGH, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, 1999], a njihov odabir, upotreba i uklanjanje su uobičajene metode u kemijskoj sintezi.

Pogodna zaštita za amino ili alkilamino grupu su skupine kao npr. alkanoilna (acetil), alkoksikarbonilna (metoksikarbonil, etoksikarbonil ili *tert*-butoksikarbonil); arilmekoksikarbonilna (benziloksikarbonil), aroil (benzoil) ili alkilsililna skupina (trimetilsilil ili trimetilsililetoksimetil). Uvjeti uklanjanja zaštitne skupine ovise o izboru i svojstvima te skupine. Tako se npr. acilne skupine kao što su alkanoil, alkoksikarbonil ili aroil mogu ukloniti hidrolizom u prisutnosti baze (natrij ili kalij hidroksid), *tert*-butoksikarbonil ili alkilsilil (trimetilsilil) mogu se ukloniti obradom pogodnom kiselinom (solna, sumporna, fosforna, ili trifluorocetna), dok arilmekoksikarbonilna skupina (benziloksikarbonil) može biti uklonjena hidrogenacijom uz katalizator kao što je paladij na ugljenu.

Soli spojeva formule I mogu se prirediti opće poznatim postupcima kao npr. reakcijom spojeva formule I s odgovarajućom bazom ili kiselinom u pogodnom otapalu ili smjesi otapala npr. eterima (dietileter) ili alkoholima (etanol, propanol ili izopropanol).

Spojevi iz ovog izuma posebno su učinkoviti kod tretiranja onih bolesti i poremećaja kod kojih je došlo do narušavanja neurokemijske ravnoteže biogenih amina kao što su serotonin, norepinefrin i dopamin, a koja mogu biti uzrokovana neuravnoteženom (prevelikom ili premalom) sintezom, nepravilnostima pri uskladištanju, oslobođanju, metaboliziranju i/ili reapsorbцији određenog neurotransmitera..

Pokazalo se da spojevi koji su predmet ovog izuma pokazuju značajan afinitet za vezivanje na serotonininske receptore, posebno za 5-HT_{2A} i 5-HT_{2C}. Preferirano spojevi iz ovog izuma pokazuju afinitet za vezivanje na 5-HT_{2A} i 5-HT_{2C} serotonininske receptore u koncentracij $IC_{50} < 1 \mu M$. Kako su serotonininski receptori ključni u patofiziologiji niza poremećaja CNS-a (direktno ili indirektno tako da sudjeluju u aktiviranju nekog drugog neurotransmitera npr. dopamina ili/i receptora), spojevi iz ovog izuma mogu se koristiti za proizvodnju farmaceutskih pripravaka za tretiranje i prevenciju bolesti, oštećenja i poremećaja u kojima biogeni amini i njihovi receptori igraju važnu ulogu.

Općenito, spojevi iz ovog izuma mogu se koristiti za proizvodnju farmaceutskih pripravaka koji se koriste kao antidepresivi, anksiolitici, antipsihotici ili kao lijekovi za migrenu.

Nadalje, spojevi iz ovog izuma mogu se primjeniti za proizvodnju farmaceutskih pripravaka za tretiranje i prevenciju bolesti i poremećaja koji su posljedica poremećaja neurokemijske ravnoteže u središnjem živčanom sustavu kao što su npr. depresija i umjerena depresija, anksioznost, bipolarni poremećaji, poremećaji spavanja, seksualni poremećaji, psihoze, granične psihoze, šizofrenija, migrena, poremećaji osobnosti i opsivno-kompulsivni poremećaji, socijalne fobije ili napadi panike, organsko mentalni poremećaji u djece, agresija, poremećaji pamćenja i poremećaj osobnosti u starijih ljudi, ovisnost, pretlost, bulimija i slični poremećaji, hrkanje, predmenstrualne tegobe.

Isto tako, ovi spojevi mogu se koristiti u tretmanu ili/i prevenciji oštećenja CNS-a uzrokovanih traumom, moždanim udarom, neurodegenerativnim bolestima, kardiovaskularnim poremećajima kao što su visoki krvni tlak, tromboza, infarkt i slične bolesti te u gastrointestinalnim poremećajima.

Efektivna doza aktivnog spoja koji je predmet ovog izuma, njegove farmaceutski prihvatljive soli ili solvata ovisi o efikasnosti spoja opće formule I, prirodi i ozbiljnosti bolesti i poremećaja CNS-a te težini pacijenta koji se tretira, a može biti od 0,001-10 mg/kg tjelesne mase. U svakom slučaju, jedinična doza za odraslu osobu prosječne mase 70 kg podrazumijeva 0,07-1000 mg spoja opće formule I ili njegove farmaceutski prihvatljive soli ili solvata. Jedinična doza se može primjeniti jednom ili više puta na dan, na primjer 2, 3 ili 4 puta na dan, najčešće 1 do 3 puta na dan.

Ovaj se izum više specifično odnosi na efektivnu dozu spojeva koji se vežu na serotoninске, sigma, adrenergičke, dopaminske ili muskarinske receptore ili/i djeluju kao inhibitori reapsorbcije jednog ili više biogenih amina (serotonin, dopamina, norepinefrina).

Farmaceutski prihvatljive soli odnose se na soli bromidne, kloridne, perkloratne, sumporne, maleinske, fumarne, vinske, limunske, benzojeve, bademove, metansulfonske, benzensulfonske, oksalne, p-toluensulfonske, 2-naftalensulfonske i fosfatne kiseline. Farmaceutski solvati odnose se na hidrate, etanolate i sl.

Nadalje, ovaj izum odnosi se na farmaceutski pripravak koji sadrži efektivnu netoksičnu dozu spojeva koji su predmet ovog izuma kao i farmaceutski prihvatljive nosioce ili otapala.

Farmaceutski pripravci dobiju se miješanjem terapeutski djelotvorne količine određene supstancije, kao aktivnog sastojka, s farmaceutski prihvatljivim nosačem koji može imati različite oblike ovisno o željenom načinu primjene. Ovi farmaceutski pripravci posebno se odnose za oralni, sublingvalni, rektalni, percutani ili parenteralni način primjene. Farmaceutski pripravci mogu se izraditi koristeći konvencionalna farmaceutska pomoćna sredstva i načine priprave. Oblici za oralnu primjenu mogu biti siripi, kapsule, tablete i slični oblici gdje su uobičajeni čvrsti nosači inertne tvari kao npr. laktoza, škrob, glukoza, metil celuloza, magnezijev stearat, dikalcijev fosfat, manitol i slično, te uobičajena tekuća oralna pomoćna sredstva koja uključuju etanol, glicerol, vodu i sl. Sva pomoćna sredstva po potrebi mogu se miješati s dezintegratorima, razrjeđivačima, granulirajućim sredstvima, ovlaživačima, vezivnim tvarima i sl. koristeći uobičajene metode. Parenteralni oblici mogu se izraditi koristeći vodu ili neki drugi sterilni nosač. Kada se za izradu oralnih pripravaka koristi neki od uobičajenih tekućih nosaća, npr. voda, glikol, ulja, alkoholi i sl., preparat može biti u formi sirupa, emulzije, mekih želatinoznih kapsula ili sterilnih injektabilnih tekućina, npr. ampula, ili nevodenih tekućih suspenzija. Kada se za izradu oralnih pripravaka koristi kruti nosač kao npr. škrob, šećer, kaolin, ovlaživači, vezujuća sredstva, dezintegrirajuća sredstva i sl., preparat može biti u formi praška, kapsula, tableta, tvrdih želatinoznih kapsula ili zrnaca koja se mogu davati u kapsulama, a količina krutog nosača može varirati (najčešće od 1mg do 1g). Radi njihove lagane primjene, tablete i kapsule su najprikladniji oralni pripravci u čijoj pripravi je korišten kruti nosač. Za parenteralne pripravke nosač uglavnom podrazumijeva sterilnu vodu, iako i drugi sastojci mogu biti sadržani u cilju poboljšanja topljivosti. Za pripravu injektabilnih otopina koristi se otopina natrijeva klorida, otopina glukoze ili njihova smjesa. Injektabilne otopine mogu još sadržavati i komponentu za usporeno otpuštanje aktivne komponente. Prikladna ulja koja se mogu koristiti u ovu svrhu su npr. ulje kikirikija, sezamovo ulje, pamučno ulje, kukuruzno ulje, sojino ulje, sintetski glicerolni esteri dugolančanih masnih kiselina ili smjesa nekih od navedenih ulja. Injektabilne suspenzije mogu biti pripravljene na način da je upotrijebljen odgovarajući tekući nosač pomiješan sa suspendirajućom tvari. U pripravcima prikladnim za percutanu primjenu nosač podrazumijeva supstanciju koja poboljšava prodiranje aktivne supstancije ili/i odgovarajući ovlažujući agens koji mogu biti kombinirani s odgovarajućim aditivom bilo kojeg podrijetla, pri čemu aditivi ne uzrokuju štetne efekte na koži. Navedeni aditivi mogu olakšati primjenu na koži ili/i mogu biti korišteni u izradi željenih pripravaka koji mogu biti primjenjeni na različite načine npr. transdermalno, u jednoj točki (spot-on) ili u obliku masti.

U cilju poboljšanja topljivosti ili/i stabilnosti predmetnih spojeva u farmakološkim pripravcima mogu se koristiti α -, β - ili γ -ciklodekstrini ili njihovi derivati, posebno hidroksialkil supstituirani ciklodekstrini tj. 2-hidroksipropil- β -ciklodekstrin. Kootapala, kao npr. alkoholi, također mogu poboljšati topljivost ili/i stabilnost predmetnih spojeva u različitim farmaceutskim pripravcima.

Učinak spojeva koji su predmet ovog izuma na neurokemijsku ravnotežu određen je *in vitro* ispitivanjima kao što su test vezivanja liganda obilježenog radionuklidom (engl. radioligand binding assay) za 5-HT_{2A} (Bonhaus D.W. Br. J. Pharmacol. 1995, 115:622; Saucier C. J. Neurochem. 1997, 68:1998) i 5-HT_{2C} receptore (Wolf W.A. J. Neurochem. 1997, 69:1449) te *in vivo* ispitivanjima u modelu vješanja o rep (engl. tail suspension test; Vogel H.G. i Vogel W.H. Drug Discovery and Evaluation Pharmacological Assays, Springer 1997, 304), modelu prisilnog plivanja miševa (engl. forced swim test in mice; Porsolt R.D. et al. Arch. Int. Pharmacodyn. 1977, 229:327-336), meta-klorofenilpiperazinskom testu (eng. m-CPP test) u štakora (Drug Dev. Res. 1989, 18:119-144), te apomorfin, triptamin, norepinefrinskom (engl. apomorfine, tryptamine, norepinephrine (ATN)) testu u štakora (Arch. Int. Pharmacodyn. 1977, 227:238-253).

10 *In vitro* metoda za određivanje afiniteta za vezanje na 5-HT_{2A} i 5-HT_{2C} receptore

Mala koncentracija radioliganda s velikim afinitetom za vezanje na receptor inkubirana je s uzorkom tkiva obogaćenog određenim receptorom (1-5 mg tkiva) u puferiranom mediju (0,2-5 mL). Rekombinantni humani HT_{2A} i HT_{2C} receptori eksprimirani su u CHO-K1 ili COS-7 stanicama, te su također korišteni za kompetitivno vezanje. Za vrijeme inkubacije radioligand se veže na receptor. Kada je postignuta ravnoteža vezanja razdvojeni su receptori na koje je vezan radioaktivni ligand od onih na koje se isti nije vezao te je izmjerena radioaktivnost kompleksa receptor/radioligand. Interakcija testiranih spojeva sa receptorima testirana je u eksperimentima kompetitvnog vezanja. U inkubacijsku smjesu koja sadržava pripravljeno tkivo obogaćeno odgovarajućim receptorima i radioligandom dodane su različite koncentracije testiranih spojeva. Vezanje radioliganda inhibirano je testiranim spojevima proporcionalno afinitetu određenog spoja za receptor i koncentraciji spoja.

20 Radioligand korišten za određivanje vezanja na 5-HT_{2A} receptor je [³H]-ketanserin, a korišteno tkivo je humani korteks ili rekombinantni 5-HT_{2A} receptor eksprimiran u CHO-K1.

25 Radioligand korišten za određivanje vezanja na 5-HT_{2C} receptor je [³H]-mesulergin, a korišteno tkivo je koroidni pleksus ili rekombinantni 5-HT_{2C} receptor eksprimiran u CHO-K1 stanicama.

Aktivnima se smatraju spojevi koji pokazuju IC₅₀ u koncentracijama nižim od 1 μM.

30 Model prisilnog plivanja miševa ("Forced swim test in mice")

Za eksperiment korišteni su mužjaci CD1 miševa mase 20-25 g. Na dan eksperimenta životinje su smještene u stakleni cilindar (visine 18,2 cm, promjer 13,3 cm) koji je napunjen do 10 cm visine vodom zagrijanom na 22°C. Nepokretljivost, definirana kao prestanak opiranja životinje i početak plutanja pri čemu su kretnje svedene na one koje su neophodne da životinja održi glavu iznad površine vode, počinje se bilježiti nakon dvije minute i potom prati tijekom 4 minute. Ispitivana supstancija aplicira se per os 30 minuta prije testa.

Postotak životinja koje pokazuju pasivno ponašanje izračuna se te usporedi s kontrolnom skupinom koja je tretirana nosačem. Aktivnim se smatraju spojevi koji u dozi od 10 mg/kg reduciraju nepokretnost životinja za 30% i više u odnosu na kontrolnu skupinu.

40 Model vješanja miševa o rep ("Tail suspension test in mice")

Za eksperiment korišteni su mužjaci Balb/cJ miševa mase 20-25 g. Testirane supstancije apliciraju se životinjama 30 minuta prije testa. Miševi se vješaju o repove na visini od približno 90 cm i promatralju se tijekom 5 minuta. Depresivnim miševima definiraju se oni koji 1 minutu tijekom perioda promatranja izdrže potpuno nepokretno viseći. U životinja koje su tretirane supstancijom s antidepresivnim učinkom razdoblje nepokretnosti je skraćeno.

Postotak životinja koje pokazuju pasivno ponašanje izračuna se te usporedi sa kontrolnom skupinom koja je tretirana nosačem. Aktivnima se smatraju spojevi koji u dozi od 10 mg/kg reduciraju nepokretnost životinja za 40% i više u odnosu na kontrolnu skupinu.

50 Meta-klorofenilpiperazinski (m-CPP) model u štakora ("m-CPP test on rats")

55 Testirana supstancija aplicira se štakorima per os 1 sat prije testa, a m-CPP u dozi 1 mg/kg intravenozno 15 minuta prije testa. Na početku eksperimenta tretirane životinje podvrgnu se "Testu otvorenog polja u štakora" ("Open Field Test on Rats", Drug Dev. Res. 1989, 18, 119-144): aparatura se sastoji od otvorene kutije dimenzija 80 x 65 x 35 cm koja na jednoj stijenci ima otvor promjera 10 cm kojim je povezana s neosvjetljenim odjeljkom dimenzija 25 x 21 x 21 cm, a otvor je sa udaljenosti od 66 cm osvjetljen izvorom svjetlosti (infracrveni izvor ili Kleverlux®; 12V/20W); jedan sat nakon aplikacije testirane supstancije životinje se smještaju u tamni (neosvjetljeni) odjeljak tako da su im glave okrenute od osvjetljenog izlaza te se tijekom 10 minuta mjeri prelazak životinja iz tamnog u osvjetljeni odjeljak.

Kao aktivna doza supstancije definira se ona kod koje je efekt induciran s m-CPP reduciran za 40% i više.

Apomorfín, triptamin, norepinefrin (ATN) model u štakora

5 Na početku eksperimenta ($t=0$) životinja je intravenozno injektirano 1,25 mg/kg apomorfina, potom 40 mg/kg triptamina ($t=60$ minuta) te 1,25 mg/kg norepinefrina ($t=90$ minuta).

Tijekom 60 minuta (apomorphine test) promatra se stanje iznimne uzbudjenosti i uobičajeno ponašanje, zatim bilateralni
10 (dvostrani) klonički grčevi stražnjih šapa (nogu) i opći tremor tijela u triptaminskom testu (period od 5 minuta promatranja) te smrtnost tijekom 120 minuta nakon injekcije u norepinefrin-skom testu.

Postotak životinja koje pokazuju pasivno ponašanje izračuna se te usporedi s kontrolnom skupinom koja je tretirana nosačem.

15 U *in vivo* testiranjima aktivnim se smatraju oni spojevi koji kod doze od 10 mg/kg skraćuju vrijeme trajanja promatranih efekata (pokretljivost) u odnosu na kontrolnu grupu za 40%.

Neki od predmetnih spojeva testirani u prije navedenim modelima, pokazuju aktivnost u najmanje dva ispitivana testa iako ovi rezultati predstavljaju samo ilustraciju biološke aktivnosti spojeva, ali ni u čemu ne ograničavaju ovaj izum.

20 POSTUPCI PRIPRAVE S PRIMJERIMA

Ovaj izum ilustriran je sljedećim primjerima, koji ga ne ograničavaju ni u kom pogledu

Primjer 1

25 3-Metil-3,3a-dihidro-2-oksa-8-tia-1-aza-dibenzo[e,h]azulen-3-ol (1a)

U otopinu 11H-dibenzo[b,f]tiepin-10-on oksima (1,66 mmol) u suhom THF-u (10 ml) ohlađenu na -78°C polako se dokapa n-butil litij (3,57 mmol). Reakcijska smjesa se miješa 15 minuta na toj temperaturi, a zatim se zagrije na 0°C i doda etilacetat (3,57 mmol). Miješanje reakcijske smjese nastavi se još 1 sat na sobnoj temperaturi nakon čega se doda voda i ekstrahira etilacetatom. Spojeni organski ekstrakti suše se nad bezvodnim Na_2SO_4 i upare pod sniženim tlakom. Nakon pročišćavanja kromatografijom na stupcu silikagela izoliran je kristalinični produkt;

$^1\text{H NMR}$ (ppm, CDCl_3): 2,03 (s, 3H), 7,27-7,60 (m, 8H);

MS (m/z): 306,1 [MNa^+], 338,1 [$\text{MNa}^+ + \text{MeOH}$].

35 3-Metil-2-oksa-8-tia-1-aza-dibenzo[e,h]azulen (1)

U otopinu 3-metil-3,3a-dihidro-2-oksa-8-tia-1-aza-dibenzo[e,h]azulen-3-ola (1a) (0,07 mmol) u THF (5 ml) doda se konc. sulfatna kiselina (100 μl). Reakcijska smjesa miješa se i zagrijava uz refluks 5 sati, ohladi, otapalo se upari, doda se voda i ekstrahira diklorometanom. Spojeni organski ekstrakti suše se nad bezvodnim Na_2SO_4 i upare pod sniženim tlakom. Nakon pročišćavanja kromatografijom na stupcu silikagela izoliran je uljasti produkt;

$^1\text{H NMR}$ (ppm, CDCl_3): 2,74 (s, 3H), 7,35-7,93 (m, 8H);

MS (m/z): 265,9 [MH^+].

Primjer 2

45 3-Metil-3,3a-dihidro-11-kloro-2-oksa-8-tia-1-aza-dibenzo[e,h]azulen-3-ol (2a)

U otopinu 11-kloro-11H-dibenzo[b,f]tiepin-10-on oksima (1,89 mmol) u suhom THF-u (10 ml) ohlađenu na -78°C polako se dokapa n-butil litij (4,07 mmol). Reakcijska smjesa se miješa 15 minuta na toj temperaturi, a zatim se zagrije na 0°C i doda etilacetat (4,07 mmol). Miješanje reakcijske smjese nastavi se još 1 sat na sobnoj temperaturi nakon čega se doda voda i ekstrahira etilacetatom. Spojeni organski ekstrakti suše se nad bezvodnim Na_2SO_4 i upare pod sniženim tlakom. Nakon pročišćavanja kromatografijom na stupcu silikagela izoliran je kristalinični produkt;

MS (m/z): 340,1 [MNa^+].

55 3-Metil-11-kloro-2-oksa-8-tia-1-aza-dibenzo[e,h]azulen (2)

U otopinu 3-metil-3,3a-dihidro-11-kloro-2-oksa-8-tia-1-aza-dibenzo[e,h]azulen-3-ola (2a) (0,08 mmol) u THF (5 ml) doda se konc. sulfatna kiselina (114 μl). Reakcijska smjesa miješa se i zagrijava uz refluks 5 sati, ohladi, otapalo se upari, doda se voda i ekstrahira diklorometanom. Spojeni organski ekstrakti suše se nad bezvodnim Na_2SO_4 i upare pod sniženim tlakom. Nakon pročišćavanja kromatografijom na stupcu silikagela izoliran je uljasti produkt;

MS (m/z): 300,78 [MH^+].

Primjer 3**3-Metil-3,3a-dihidro-2,8-dioksa-1-aza-dibenzo[e,h]azulen-3-ol (3a)**

U otopinu 11H-dibenzo[b,f]oksepin-10-on oksima (1,91 mmol) u suhom THF-u (10 ml) ohlađenu na -78°C polako se dokapa n-butil litij (4,10 mmol). Reakcijska smjesa se miješa 15 minuta na toj temperaturi, a zatim se zagrije na 0°C i doda etilacetat (4,10 mmol). Miješanje reakcijske smjese nastavi se još 1 sat na sobnoj temperaturi nakon čega se doda voda i ekstrahira etilacetatom. Spojeni organski ekstrakti suše se nad bezvodnim Na_2SO_4 i upare pod sniženim tlakom. Nakon pročišćavanja kromatografijom na stupcu silikagela izoliran je kristalinični produkt;
 MS (*m/z*): 290,3 [M Na^+].

10

3-Metil-2,8-dioksa-1-aza-dibenzo[e,h]azulen (3)

U otopinu 3-metil-3,3a-dihidro-2,8-dioksa-1-aza-dibenzo[e,h]azulen-3-ola (3a) (0,1 mmol) u THF (7 ml) doda se konc. sulfatna kiselina (143 μl). Reakcijska smjesa miješa se i zagrijava uz refluks 5 sati, ohladi, otapalo se upari, doda se voda i ekstrahira diklormetanom. Spojeni organski ekstrakti suše se nad bezvodnim Na_2SO_4 i upare pod sniženim tlakom. Nakon pročišćavanja kromatografijom na stupcu silikagela izoliran je uljasti produkt;
 MS (*m/z*): 250,27 [M H^+].

Primjer 4**1-Bromometil-2-oksa-8-tia-1-aza-dibenzo[e,h]azulen (4)**

U otopinu 3-metil-2-oksa-8-tia-1-aza-dibenzo[e,h]azulena (1) (0,68 mmol) u tetraklorugljiku (15 ml) doda se NBS (n-bromsukcinimid) (1,02 mmol) i katalitička količina benzoil peroksida, $(\text{PhCO})_2\text{O}_2$. Reakcijska smjesa se miješa i zagrijava uz refluks 6-8 sati, ohladi, istaloženi sukcinimid se profiltrira, otapalo se upari, doda voda i ekstrahira diklormetanom. Spojeni organski ekstrakti suše se nad bezvodnim Na_2SO_4 i upare pod sniženim tlakom. Nakon pročišćavanja kromatografijom na stupcu silikagela izoliran je kristalinični produkt;

^1H NMR (ppm, CDCl_3): 4,63 (s, 2H), 7,38-8,10 (m, 8H);
 MS (*m/z*): 264,0 [M-Br].

20

Primjer 5**1-Bromometil-11-kloro-2-oksa-8-tia-1-aza-dibenzo[e,h]azulen (5)**

U otopinu 3-metil-11-kloro-2-oksa-8-tia-1-aza-dibenzo[e,h]azulena (2) (0,78 mmol) u tetraklorugljiku (15 ml) doda se NBS (n-bromsukcinimid) (1,17 mmol) i katalitička količina benzoil peroksida, $(\text{PhCO})_2\text{O}_2$. Reakcijska smjesa se miješa i zagrijava uz refluks 6-8 sati, ohladi, istaloženi sukcinimid se profiltrira, otapalo se upari, doda voda i ekstrahira diklormetanom. Spojeni organski ekstrakti suše se nad bezvodnim Na_2SO_4 i upare pod sniženim tlakom. Nakon pročišćavanja kromatografijom na stupcu silikagela izoliran je kristalinični produkt;
 MS (*m/z*): 298,45 [M-Br].

30

Primjer 6**1-Bromometil-2,8-dioksa-1-aza-dibenzo[e,h]azulen (6)**

U otopinu 3-metil-2,8-dioksa-1-aza-dibenzo[e,h]azulena (3) (0,58 mmol) u tetraklorugljiku (15 ml) doda se NBS (n-bromsukcinimid) (0,87 mmol) i katalitička količina benzoil peroksida, $(\text{PhCO})_2\text{O}_2$. Reakcijska smjesa se miješa i zagrijava uz refluks 6-8 sati, ohladi, istaloženi sukcinimid se profiltrira, otapalo se upari, doda voda i ekstrahira diklormetanom. Spojeni organski ekstrakti suše se nad bezvodnim Na_2SO_4 i upare pod sniženim tlakom. Nakon pročišćavanja kromatografijom na stupcu silikagela izoliran je kristalinični produkt;
 MS (*m/z*): 248,0 [M-Br].

40

Primjer 7**Dimetil-[3-(2-oksa-8-tia-1-aza-dibenzo[e,h]azulen-3-ilmetoksi)-propil]-amin (7)**

U otopinu 3-dimetilaminopropilklorid-hidroklorida (2,16 mmol) u 50%-tnom natrijevom hidroksidu (1,9 mL) doda se katalitička količina benzilitretilamonijeva klorida te otopina 1-bromometil-2-oksa-8-tia-1-aza-dibenzo[e,h]azulena (4) (0,15 mmol) u toluenu (10 ml). Reakcijska smjesa se uz snažno miješanje i refluks zagrijava 3 sata, potom se ohladi na sobnu temperaturu, razrijedi vodom te ekstrahira diklormetanom. Organski ekstrakt ispere se vodom, osuši nad bezvodnim Na_2SO_4 i upari pod sniženim tlakom. Nakon pročišćavanja kromatografijom na stupcu silikagela izoliran je uljasti produkt;
 MS (*m/z*): 367,2 [M H^+].

50

Primjer 8***Dimetil-[2-(2-oksa-8-tia-1-aza-dibenzo[e,h]azulen-3-ilmetoksi)-etil]-amin* (8)**

Prema postupku opisanom u Primjeru 7 iz 1-bromometil-2-oksa-8-tia-1-aza-dibenzo[e,h]azulena (4) (0,20 mmol) i 2-dimetilaminoetilklorid-hidroklorida (2,85 mmol) dobiven je uljasti produkt;

¹H NMR (ppm, CDCl₃): 2,39 (s, 6H), 2,69-2,72 (t, 2H), 3,83-3,87 (t, 2H), 4,79 (s, 2H), 7,35-7,89 (m, 8H); MS (m/z): 353,2 [MH⁺], 375,2 [MNa⁺].

Primjer 9***Dimetil-[2-(11-kloro-2-oksa-8-tia-1-aza-dibenzo[e,h]azulen-3-ilmetoksi)-etil]-amin* (9)**

Prema postupku opisanom u Primjeru 7 iz 1-bromometil-11-kloro-2-oksa-8-tia-1-aza-dibenzo[e,h]azulena (5) (0,18 mmol) i 2-dimetilaminoetilklorid-hidroklorida (2,56 mmol) dobiven je uljasti produkt;

MS (m/z): 387,65 [MH⁺].

Primjer 10***Dimetil-[3-(11-kloro-2-oksa-8-tia-1-aza-dibenzo[e,h]azulen-3-ilmetoksi)-propil]-amin* (10)**

Prema postupku opisanom u Primjeru 7 iz 1-bromometil-11-kloro-2-oksa-8-tia-1-aza-dibenzo[e,h]azulena (5) (0,18 mmol) i 2-dimetilaminopropilklorid-hidroklorida (2,56 mmol) dobiven je uljasti produkt;

MS (m/z): 401,65 [MH⁺].

Primjer 11***Dimetil-[2-(2,8-dioksa-1-aza-dibenzo[e,h]azulen-3-ilmetoksi)-etil]-amin* (11)**

Prema postupku opisanom u Primjeru 7 iz 1-bromometil-2,8-dioksa-1-aza-dibenzo[e,h]azulena (6) (0,25 mmol) i 2-dimetilaminoetilklorid-hidroklorida (3,42 mmol) dobiven je uljasti produkt;

MS (m/z): 337,2 [MH⁺].

Primjer 12***Dimetil-[3-(2,8-dioksa-1-aza-dibenzo[e,h]azulen-3-ilmetoksi)-propil]-amin* (12)**

Prema postupku opisanom u Primjeru 7 iz 1-bromometil-2,8-dioksa-1-aza-dibenzo[e,h]azulena (6) (0,25 mmol) i 2-dimetilaminopropilklorid-hidroklorida (3,42 mmol) dobiven je uljasti produkt;

MS (m/z): 351,2 [MH⁺].

PRIPRAVA POLAZNIH SPOJEVA***11H-Dibenzo[b,f]tiepin-10-on oksim***

11H-Dibenzo[b,f]tiepin-10-on (2,21 mmol) otopi se u aps. etanolu (4,26 ml) i vodi (1,28 ml) uz miješanje i lagano zagrijavanje. Otopini ketona doda se aminhidroksid hidroklorid (4,42 mmol) i natrijacetat (4,42 mmol). Reakcijska smjesa miješa se i zagrijava uz refluks 2 sata. Nakon završetka reakcije, u vruću reakcijsku smjesu doda se 30 %-tni etanol (2 ml) te se ostavi ohladiti na sobnu temperaturu. Ako ne dođe do precipitacije, otapalo se upari pod sniženim tlakom, a ostatak nakon uparavanja otopi se u vodi, ekstrahira diklormetanom i osuši nad bezvodnim Na₂SO₄ te upari pod sniženim tlakom. Nakon pročišćavanja kromatografijom na stupcu silikagela izoliran je kristalinični produkt;

¹H NMR (ppm, CDCl₃): 3,65 (bs, 1H), 4,34 (s, 2H), 7,18-8,06 (m, 8H);

MS (m/z): 242,0 [MH⁺], 264,0 [MNa⁺], 296,0 [MNa⁺ + MeOH].

8-Kloro-11H-Dibenzo[b,f]tiepin-10-on oksim

11-Kloro-11H-dibenzo[b,f]tiepin-10-on (1,47 mmol) otopi se u aps. etanolu (2,84 ml) i vodi (0,9 ml) uz miješanje i lagano zagrijavanje. Otopini ketona doda se aminhidroksid hidroklorid (2,95 mmol) i natrijacetat (2,95 mmol). Reakcijska smjesa miješa se i zagrijava uz refluks 2 sata. Nakon završetka reakcije, u vruću reakcijsku smjesu doda se 30 %-tni etanol (1 ml) te se ostavi ohladiti na sobnu temperaturu. Ako ne dođe do precipitacije, otapalo se upari pod sniženim tlakom, a ostatak nakon uparavanja otopi se u vodi, ekstrahira diklormetanom i osuši nad bezvodnim Na₂SO₄ te upari pod sniženim tlakom. Nakon pročišćavanja kromatografijom na stupcu silikagela izoliran je kristalinični produkt;

MS (m/z): 276,45 [MH⁺].

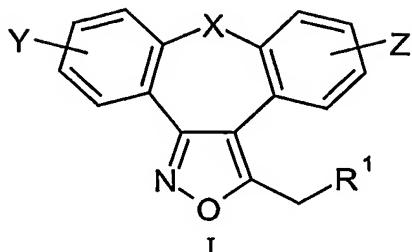
11H-Dibenzo[b,f]oksepin-10-on oksim

11H-Dibenzo[b,f]oksepin-10-on (4,42 mmol) otopi se u aps. etanolu (8,52 ml) i vodi (2,56 ml) uz miješanje i lagano zagrijavanje. Otopini ketona doda se aminhidroksid hidroklorid (8,84 mmol) i natrijacetat (8,84 mmol). Reakcijska smjesa miješa se i zagrijava uz refluks 2 sata. Nakon završetka reakcije, u vruću reakcijsku smjesu doda se 30 %-tni

etanol (4 ml) te se ostavi ohladiti na sobnu temperaturu. Ako ne dođe do precipitacije, otapalo se upari pod sniženim tlakom, a ostatak nakon uparavanja otopi se u vodi, ekstrahira diklormetanom i osuši nad bezvodnim Na_2SO_4 te upari pod sniženim tlakom. Nakon pročišćavanja kromatografijom na stupcu silikagela izoliran je kristalinični produkt; MS (*m/z*): 226,0 [MH^+].

PATENTNI ZAHTJEVI

1. Upotreba spojeva opće formule I

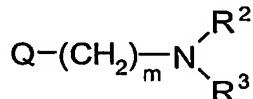


gdje

X ima značenje CH_2 , ili heteroatoma kao O, S, $\text{S}=\text{O}$, $\text{S}=\text{O}_2$, ili NR^a gdje je R^a vodik ili zaštitna skupina kao što je $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkil, $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkanoil, $\text{C}_1\text{-C}_7$ alkilosikarbonil, $\text{C}_7\text{-C}_{10}$ arilalkilosikarbonil, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ aroil, $\text{C}_7\text{-C}_{10}$ arilalkil, $\text{C}_3\text{-C}_7$ alkilsilil, $\text{C}_5\text{-C}_{10}$ alkilsilalkilosikarbonil;

Y i Z neovisno jedan o drugom označavaju jedan ili više istovjetnih ili različitih supstituenata vezanih na bilo koji raspoloživi ugljikov atom, a koji mogu biti halogen, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkil, $\text{C}_2\text{-C}_4$ -alkenil, $\text{C}_2\text{-C}_4$ -alkinil, halo- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkil, hidroksi, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkoksi, trifluorometoksi, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkanoil, amino, amino- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkil, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkilamino, N -($\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkil)amino, N,N -di($\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkil)amino, tiol, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkiltio, sulfonil, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkilsulfonil, sulfinil, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkilsulfinil, karboksi, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkoksikarbonil, cijano, nitro;

R^1 može biti biti vodik, halogen, po potrebi supstituiran $\text{C}_1\text{-C}_7$ -alkil ili $\text{C}_2\text{-C}_7$ -alkenil, $\text{C}_2\text{-C}_7$ -alkinil, po potrebi supstituiran aril ili heterocikl, hidroksi, hidroksi- $\text{C}_2\text{-C}_7$ -alkenil, hidroksi- $\text{C}_2\text{-C}_7$ -alkinil, $\text{C}_1\text{-C}_7$ -alkoksi, tiol, tio- $\text{C}_2\text{-C}_7$ -alkenil, tio- $\text{C}_2\text{-C}_7$ -alkinil, $\text{C}_1\text{-C}_7$ -alkiltio, amino, N -($\text{C}_1\text{-C}_7$ -alkil)amino, N,N -di($\text{C}_1\text{-C}_7$ -alkil)amino, $\text{C}_1\text{-C}_7$ -alkilamino, amino- $\text{C}_2\text{-C}_7$ -alkenil, amino- $\text{C}_2\text{-C}_7$ -alkinil, amino- $\text{C}_1\text{-C}_7$ -alkoksi, $\text{C}_1\text{-C}_7$ -alkanoil, aroil, okso- $\text{C}_1\text{-C}_7$ -alkil, $\text{C}_1\text{-C}_7$ -alkanoiloksi, karboksi, po potrebi supstituiran ($\text{C}_1\text{-C}_7$ -alkilosikarbonil ili arilosikarbonil), karbamoil, N -($\text{C}_1\text{-C}_7$ -alkil)karbamoil, N,N -di($\text{C}_1\text{-C}_7$ -alkil)karbamoil, cijano, cijano- $\text{C}_1\text{-C}_7$ -alkil, sulfonil, $\text{C}_1\text{-C}_7$ -alkilsulfonil, sulfinil, $\text{C}_1\text{-C}_7$ -alkilsulfinil, nitro, ili supstituent prikazan formulom II:



II

gdje

R^2 i R^3 istovremeno ili neovisno jedan o drugom mogu biti vodik, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkil, aril ili zajedno s N imaju značenje po potrebi supstituiranog heterocikla ili heteroarila;

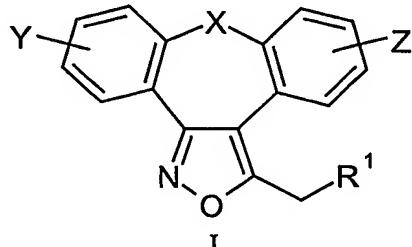
m ima značenje cijelog broja od 1 do 3, a

Q ima značenje kisika, sumpora ili dušika;

te njihovih farmaceutski prihvatljivih soli i solvata za proizvodnju farmaceutskih pripravaka naznačena time da se koriste za proizvodnju farmaceutskih pripravaka za tretiranje i prevenciju bolesti, oštećenja i poremećaja središnjeg živčanog sustava uzrokovanih poremećajem neurokemijske ravnoteže biogenih amina.

2. Upotreba prema zahtjevu 1. naznačena time da su selektirani biogeni amini serotonin, norepinefrin i dopamin.
3. Upotreba prema zahtjevu 1. naznačena time da spojevi opće formule I djeluju na neurokemijsku ravnotežu regulirajući sintezu, uskladištanje, oslobađanje, metaboliziranje ili/i reapsorpciju biogenih amina.
4. Upotreba prema zahtjevu 3. naznačena time da spojevi opće formule I pokazuju afinitet za vezivanje na receptor jednog ili više biogenih amina.
5. Upotreba prema zahtjevu 4. naznačena time da spojevi opće formule I pokazuju značajan afinitet za vezanje na serotonininske 5-HT_{2A} i 5-HT_{2C} receptore.
6. Upotreba prema zahtjevu 5. naznačena time da spojevi opće formule I pokazuju afinitet vezivanja na selektirane serotonininske receptore u koncentraciji $\text{IC}_{50} < 1 \mu\text{M}$.
7. Upotreba prema zahtjevu 1. naznačena time da su bolesti i poremećaji središnjeg živčanog sustava selektirani iz skupine: anksioznosti, depresije i umjerene depresije, bipolarnih poremećaja, poremećaja spavanja, seksualnih poremećaja, psihoteze, granične psihoteze, šizofrenije, migrene, poremećaja osobnosti i opsativno-kompulzivnih poremećaja, socijalne fobije ili napada panike, organsko mentalnih poremećaja u djece, agresije, poremećaja pamćenja i poremećaja stava u starijih ljudi, ovisnosti, pretilosti, bulimije i sličnih poremećaja, hrkanja, predmenstrualnih tegoba.
8. Upotreba prema zahtjevu 1. naznačena time da su oštećenja središnjeg živčanog sustava uzrokovana traumom, moždanim udarom, neurodegenerativnim bolestima, kardiovaskularnim poremećajima kao što su visoki krvni tlak, tromboza, infarkt i gastrointestinalnim poremećajima.

9. Spoj prema zahtjevu 1. naznačen time da je X ima značenje S ili O.
 10. Spoj prema zahtjevu 9. naznačen time da Y ima značenje H ili Cl, a Z ima značenje H.
 11. Spoj prema zahtjevu 10. naznačen time da R¹ ima značenje CH₃, CH₂Br, ili CH₂OH.
 12. Spoj i sol prema zahtjevu 11. naznačen time da R¹ ima značenje formule II.
 5 13. Spoj i sol prema zahtjevu 12. naznačen time da simbol m ima značenje 2 ili 3.
 14. Postupak za pripravu spojeva formule I:

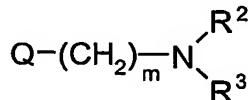


gdje

10 X ima značenje CH₂, ili heteroatoma kao O, S, S(=O), S(=O)₂, ili NR^a gdje je R^a vodik ili zaštitna skupina kao što je C₁-C₃ alkil, C₁-C₃ alkanoil, C₁-C₇ alkiloksikarbonil, C₇-C₁₀ arilalkiloksikarbonil, C₆-C₁₀ aroil, C₇-C₁₀ arilalkil, C₃-C₇ alkilsilikil, C₅-C₁₀ alkilsililalkiloksialkil;

15 Y i Z neovisno jedan o drugom označavaju jedan ili više istovjetnih ili različitih supstituenata vezanih na bilo koji raspoloživi ugljikov atom, a koji mogu biti halogen, C₁-C₄-alkil, C₂-C₄-alkenil, C₂-C₄-alkinil, halo-C₁-C₄-alkil, hidroksi, C₁-C₄-alkoksi, trifluorometoksi, C₁-C₄-alkanoil, amino, amino-C₁-C₄-alkil, C₁-C₄-alkilamino, N-(C₁-C₄-alkil)amino, N,N-di(C₁-C₄-alkil)amino, tiol, C₁-C₄-alkiltio, sulfonil, C₁-C₄-alkilsulfonil, sulfinil, C₁-C₄-alkilsulfinil, karboksi, C₁-C₄-alkoksikarbonil, cijano, nitro;

20 R¹ predstavlja vodik, halogen, po potrebi supstituiran C₁-C₇-alkil ili C₂-C₇-alkenil, C₂-C₇-alkinil, po potrebi supstituiran aril ili heteroaril te heterocikl, hidroksi, hidroksi-C₂-C₇-alkenil, hidroksi-C₂-C₇-alkinil, C₁-C₇-alkoksi, tiol, tio-C₂-C₇-alkenil, tio-C₂-C₇-alkinil, C₁-C₇-alkiltio, amino, N-(C₁-C₇-alkil)amino, N,N-di(C₁-C₇-alkil)amino, C₁-C₇-alkilamino, amino-C₂-C₇-alkenil, amino-C₂-C₇-alkinil, amino-C₁-C₇-alkoksi, C₁-C₇-alkanoil, aroil, okso-C₁-C₇-alkil, C₁-C₇-alkanoiloksi, karboksi, po potrebi supstituiran (C₁-C₇-alkiloksikarbonil ili ariloksikarbonil), karbamoil, N-(C₁-C₇-alkil)karbamoil, N,N-di(C₁-C₇-alkil)karbamoil, cijano, cijano-C₁-C₇-alkil, sulfonil, C₁-C₇-alkilsulfonil, sulfinil, C₁-C₇-alkilsulfinil, nitro, ili supstituent prikazan formulom II:



gdje

25 R² i R³ istovremeno ili neovisno jedan o drugom mogu biti vodik, C₁-C₄-alkil, aril ili zajedno s N imaju značenje po potrebi supstituiranog heterocikla ili heteroarila;

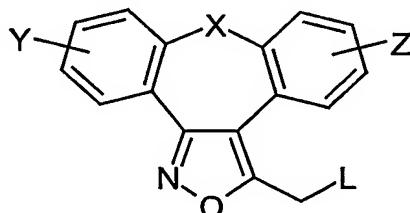
m ima značenje cijelog broja od 1 do 3, a

Q ima značenje kisika, sumpora ili dušika;

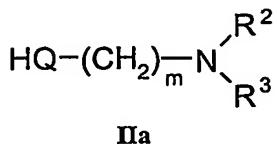
kao i njihove farmakološki prihvatljive soli i solvate

naznačen time da uključuje:

a) kondenzacija spoja Ia:

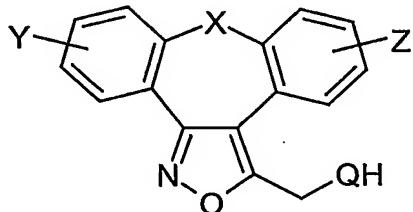


35 gdje simboli X, Y i Z imaju ranije navedeno značenje, a L značenje odlazeće skupine s po volji odabranim alkoholom, tioalkoholom ili aminom ili sa spojem formule IIa,



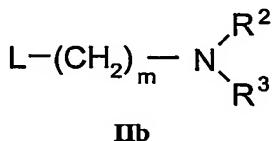
gdje svi radikali i simboli imaju ranije navedeno značenje;

5 b) kondenzacija spoja formule Ib:



Ib

gdje svi simboli imaju ranije navedeno značenje sa spojem formule IIb:



10

gdje radikali R² i R³ i simbol m imaju ranije navedeno značenje, a simbol L značenje dobre odlazeće skupine.

15. Upotreba spojeva formule I prema zahtjevu 11. naznačena time da se spojevi koriste kao međuproizvodi za pripravu farmaceutskih pripravaka 1-aza-2-oksa-dibenzo[e,h]azulenskog reda, njihovih farmaceutski prihvatljivih soli i solvata koji se koriste za proizvodnju farmaceutskih pripravaka za tretiranje i prevenciju bolesti, oštećenja i poremećaja središnjeg živčanog sustava uzrokovanih poremećajem neurokemijske ravnoteže biogenih amina.
20. 16. Upotreba prema zahtjevu 1. naznačena time da su spojevi opće formule I, njihove farmaceutski prihvatljive soli i solvati selektirani iz skupine:
- 3-Metil-2-oksa-8-tia-1-aza-dibenzo[e,h]azulen;
11-Kloro-3-metil-2-oksa-8-tia-1-aza-dibenzo[e,h]azulen;
25. 3-Metil-2,8-dioksa-1-aza-dibenzo[e,h]azulen;
3-Bromometil-2-oksa-8-tia-1-aza-dibenzo[e,h]azulen;
3-Bromometil-11-kloro-2-oksa-8-tia-1-aza-dibenzo[e,h]azulen;
3-Bromometil-2,8-dioksa-1-aza-dibenzo[e,h]azulen.
Dimetil-[2-(2-oksa-8-tia-1-aza-dibenzo[e,h]azulen-3-ilmetoksi)-etil]-amin;
Dimetil-[3-(2-oksa-8-tia-1-aza-dibenzo[e,h]azulen-3-ilmetoksi)-propil]-amin;
Dimetil-[2-(11-kloro-2-oksa-8-tia-1-aza-dibenzo[e,h]azulen-3-ilmetoksi)-etil]-amin;
Dimetil-[3-(11-kloro-2-oksa-8-tia-1-aza-dibenzo[e,h]azulen-3-ilmetoksi)-propil]-amin;
Dimetil-[2-(2,8-Dioksa-1-aza-dibenzo[e,h]azulen-3-ilmetoksi)-etil]-amin;
Dimetil-[3-(2,8-Dioksa-1-aza-dibenzo[e,h]azulen-3-ilmetoksi)-propil]-amin.

30

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
 - IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
 - FADED TEXT OR DRAWING**
 - BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
 - SKEWED/SLANTED IMAGES**
 - COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
 - GRAY SCALE DOCUMENTS**
 - LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
 - REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
 - OTHER:** _____
-

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.